Über

peptolytische u. diastatische Fermente im Blutserum.

□□□□□□

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Otto Hofmann

aus Würzburg.

ACAD. LUDD. BAT. BIBL.

WÜRZBURG
Graphische Kunstanstalt von Franz Scheiner
1913.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549801_0099

MEINEM SCHWAGER

DR. MED. L. HOEFLMAYR

MÜNCHEN

GEWIDMET.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Herr Professor Dr. Gerhardt.

Über peptolytische und diastatische Fermente im Blutserum.

Es ist schon sehr lange bekannt, daß dem Verdauungstraktus die Aufgabe zufällt, die aufgenommenen Nahrungsmittel abzubauen und so umzuarbeiten, daß neue, für den Körper verwendbare Produkte entstehen. Am wichtigsten und kompliziertesten ist dies natürlich bei den Eiweißkörpern, welche um „arteigen" zu werden, bekanntlich bis zu ihren tiefsten Bausteinen gespalten und dann zu neuen Gruppierungen wieder umgesetzt werden müssen.

Trotzdem über diese Frage schon lange gearbeitet wird und zahlreiche Einzelheiten bekannt waren, so hat man doch die Wichtigkeit dieser „Artgleichmachung" offenbar unterschätzt und hat im Vertrauen darauf, daß die Eiweißkörper (z. B. das Blutserum) verschiedener Tierspezies in ihrem chemischen Aufbau keine gröberen Unterschiede zeigen, sie für „biologisch" gleichverwendbar erachtet. Wenn die Versuche mit therapeutischen Bluttransfusionen von Tier auf Mensch auch meistens fehlschlugen und Zweifel an der genügenden Verwandschaft aufkommen ließen, so schien es doch ganz unbedenklich das von Tieren (meist Pferden) stammende Heilserum in beliebiger Menge und beliebig oft subcutan zuzuführen. Ebenso hat es bis in die letzten Jahre nicht an Versuchen gefehlt, welche Mittel und Wege schaffen sollten, um bei Kranken, bei denen die Ernährung per os auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt, neben der rectalen Ernährung noch eine parenterale Zufuhr von Eiweiß zu ermöglichen. Alle diese Dinge beweisen eben, daß man

dem Unterschiede zwischen „arteigenem“ und „artfremdem“ Eiweiß die genügende Bedeutung nicht beimaß und daß man die Darmwand nicht so streng als Grenze zwischen Außen- und Innenwelt ansah, als es heute geschieht.

Wenn auch die wiederholte parenterale Eiweißzufuhr (in Form von Heilseruminjektionen) beim Menschen meistens ohne Störungen verläuft oder höchstens zu den als „Serumkrankheit“ bekannten, fast stets ungefährlichen Symptomen führt, belehren Versuche an Tieren, speziell Meerschweinchen, darüber, daß wiederholte parenterale Eiweißinjektionen eine früher ganz ungeahnte Wirkung entfalten können; sie führen manchmal zu schwersten Krankheitserscheinungen (Krämpfen usw.) und gelegentlich zu einem plötzlichen Tode. Dieses Vorkommnis, der anaphylaktische Shok, hat bis vor wenigen Jahren noch mancher Versuchsreihe über parenterale Eiweißernährung ein unerwartetes und vorzeitiges Ende bereitet. Über das, was in solchen Fällen vorgeht, sind wir heute einigermaßen informiert. Es werden diese plötzlichen Krankheitserscheinungen darauf bezogen, daß der Verdauungsprozeß gewissermaßen vom Darm in die Blutbahn verlegt ist und daß unter den intermediären Eiweißabbaustoffen sich eben manche befinden, welche in der Blutbahn hohe Giftigkeit entfalten können. Dieser Verdauungsprozeß innerhalb der Blutbahn tritt für gewöhnlich bei der erstmaligen Injektion nicht auf, weil den Körperzellen zunächst diese Fähigkeit, artfremdes Eiweiß abzubauen, fehlt. Im höher entwickelten Organismus mit seiner komplizierten Differenzierung haben die Zellen außerhalb des Verdauungstraktus die diesem zukommende Fähigkeit verlernt. Die Injektion eines artfremden Eiweißes läßt nun die Fähigkeit erwachen, dieses Eiweiß zu spalten. Die Tatsache, daß der anaphylaktische Shok trotz der gleichen Versuchsanordnung bei den verschiedenen Tierarten sehr verschieden leicht auftritt (beim

Meerschweinchen am regelmäßigsten von allen untersuchten Tieren, beim Menschen glücklicherweise sehr selten) kann vielleicht durch die Annahme erklärt werden, daß es beim Abbau innerhalb der Blutbahn bei der einen Tierart leichter als bei der andern zum Auftreten giftiger Zwischenstufen kommt.

Ein derartiger parenteraler Verdauungsmechanismus schien früher nur für Eiweißkörper zu bestehen. Abderhalden*) konnte aber zeigen, daß den Eiweißkörpern in dieser Hinsicht keine Sonderstellung zukommt. Kohlehydrate und Fette verhalten sich gleich. Werden sie parenteral in einer Form beigebracht, wie sie sonst vom Darm aus nicht in die Zirkulation geraten z. B. als Rohrzucker (der sonst erst in Traubenzucker und Fruchtzucker gespalten wird), so sind bei erstmaliger parenteraler Zufuhr die Körperzellen nicht imstande, sie zu spalten. Sie erlangen aber durch diese Injektion diese Fähigkeit und vermögen bei Wiederholung den Abbau zu bewerkstelligen. Abderhalden (l. c.) stellt sich vor, daß dieser Abbauprozeß durch Fermente zustande kommt, welche denen des Verdauungstraktus gleich oder doch ähnlich sind. Möglicherweise sind sie nicht so mannigfaltig wie die des Verdauungstraktus, dem ja fortwährend ein viel heterogeneres Gemisch von Nahrungsstoffen zugeführt wird. Bemerkenswert ist ferner noch die nicht sehr strenge Spezifität: die Vorbehandlung mit einem Eiweißkörper resp. Polysaccharid läßt nicht nur die Fähigkeit, diese zu spalten, erwachen, sondern das Serum derartig vorbehandelter Tiere spaltet auch andere Eiweißkörper bezw. andere Kohlehydrate. Für die betreffende Gruppe bleiben sie aber spezifisch, also eine Eiweißvorbehandlung löst keine Kohlehydratspaltung aus und umgekehrt.

*) Abderhalden: Schutzfermente im tierischen Organismus (1912) und zahlreiche andere Arbeiten von Abderhalden und seinen Mitarbeitern in der „Zeitschrift f. physiol. Chemie".

Frühere Untersuchungen von H. Hohlweg und F. Voit,*) die von ganz anderen Gesichtspunkten ausgegangen waren, hatten nun gezeigt, daß die Fähigkeit, Polysaccharide zu spalten, die sonst bei parenteraler Zufuhr gar nicht oder nur sehr schwer angreifbar sind, auch durch ganz andere Mittel wachgerufen resp. gesteigert werden kann, nämlich durch künstliche Überhitzung des Versuchstieres. Die Tatsache, daß die Entfaltung der Wirksamkeit eines Ferments häufig an eine bestimmte Temperatur gebunden ist, ließ Voit auf den Gedanken kommen, zu versuchen, wie Galaktose, Maltose und Rohrzucker bei parenteraler Zuführung sich im überhitzten Kaninchen verhalten. Er fand, daß Galaktose und Maltose in stärkerem Maße als sonst, vor allen Dingen aber, daß der sonst ganz unangreifbare Rohrzucker ebenfalls zu einem nicht unerheblichen Teil abgebaut wird. Hiernach vermag also die künstliche Überhitzung das Gleiche, was sonst nur durch eine präparierende Injektion erreichbar erschien, nämlich ein vorher nicht vorhandenes resp. nicht wirksames Ferment hervorzulocken bezw. zu aktivieren.

Der Gedanke schien nahe zu liegen, daß dies, wenn es für diastatische Fermente gilt, vielleicht auch für peptolytische zutreffen könnte, daß also die Überhitzung eines Tieres auch peptolytische Fermente, die bisher nicht vorhanden waren, wachruft. In diesem Falle würde auf ein überhitztes Tier eine erstmalige Injektion so wirken können, wie sonst erst eine zweite wirkt, mit anderen Worten: es wäre vielleicht denkbar, durch erstmalige Injektion artfremden Eiweißes bei einem überhitzten Tier anaphylaxie-ähnliche Zustände zu erzeugen.

---

*) H. Hohlweg und F. Voit: Über den Einfluß der Überhitzung auf die Zersetzung des Zuckers. Ztschr. f. Biologie Bd. 51, 1900 pag. 491.

Als noch eine andere Möglichkeit, latente Kräfte zu mobilisieren, erschienen wiederholte Aderlässe. Das lebhafte Regenerationsbestreben nach Aderlässen, welches bekanntlich häufig zum Ausschwemmen von noch unfertigen roten Blutkörperchen führt, scheint auch der Produktion verschiedener „biologischer" Kräfte förderlich zu sein.*)

Einige Beobachtungen über das Auftreten der peptolytischen und diastatischen Fermente nach den soeben besprochenen Gesichtspunkten seien im folgenden mitgeteilt:

Zum Nachweis der peptolytischen Fermente hat Abderhalden (l. c.) verschiedene Methoden angegeben:

Wenn man z. B. zu einem Eiweißkörper, der Tyrosin, Leucin oder Cystin enthält, ein peptolytisches Ferment zusetzt, so wird die betreffende Aminosäure frei und fällt infolge ihrer schweren Löslichkeit als leicht sichtbarer, höchst charakteristischer Niederschlag aus.

Ähnlich läßt sich eine Spaltung durch Freiwerden von Tryptophan aus einem tryptophanhaltigen Eiweißkörper durch die bekannte Farbenreaktion mit Brom- oder Chlorwasser nachweisen.

Oder man nimmt einen die Biuretreaktion gebenden Eiweißkörper, bei dem sich die Spaltung dadurch kundgibt, daß die Reaktion verschwindet.

Von diesen Methoden habe ich den Ausfall von Tyrosin aus einer 10%igen Peptonlösung (Seidenpepton „Roche") geprüft, ohne damit befriedigende Resultate zu erzielen. Wenn dieses Pepton auch zu der weiter unten zu erwähnenden optischen Methode wegen seiner starken optischen Aktivität geeignet sein mag, so trat ein makroskopisch sichtbarer Ausfall von Tyrosin doch nicht auf auch in Fällen, in denen peptolytische Fermente durch andere Methoden nachweisbar waren.

*) So konnte z. B. Stern (Deutsche Mediz. Wochenschrift Nr. 9 p. 405 1913) zeigen, daß das Serum von Meerschweinchen, denen öfters Blut entnommen war, Hammelblutkörperchen auch ohne Ambozeptorzusatz zu lösen vermochte und weist wohl mit Recht darauf hin, daß damit eine Fehlerquelle für die Wassermann'sche Reaktion gegeben ist.

Vielleicht erfordert diese Peptonlösung eine zu starke Fermentwirkung. Im Gegensatz dazu fand ich ein Freiwerden von Tryptophan aus Glycyltryptophan bei Zusatz von allen möglichen Seris, sodaß diese Probe ebenfalls nicht gut brauchbar war.

Neben diesen Methoden hat Abderhalden aber zwei besonders ausgearbeitet, die sich augenblicklich auch vielseitiger Anwendung erfreuen. Es sind dies das Dialysier-Verfahren und die optische Methode.

Bei der Dialysier-Methode verwendet man einen Schlauch, der sowohl auf seine Undurchlässigkeit für hochmolekulares Eiweiß als auch auf Durchlässigkeit für abgebautes Eiweiß geprüft ist. In diesem Schlauch wird ein Eiweißkörper mit dem zu untersuchenden Serum zusammengebracht und in einen Cylinder mit destilliertem Wasser gesetzt. Nach ca. 16stündigem Aufenthalt im Brutschrank wird die Außenflüssigkeit mittels der Biuret- oder der einfacheren Ninhydrin-Reaktion auf die Anwesenheit von abgebautem Eiweiß geprüft.

Der Nachweis von peptolytischen Fermenten mittels der optischen Methode beruht auf folgendem: Die meisten Eiweißkörper sind optisch aktiv d. h. sie sind imstande die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen. Bringt man nun ein peptolytisches Ferment mit einem optisch aktiven Eiweißkörper zusammen in ein Polarisationsrohr bei Körpertemperatur, so findet man, daß sich das Drehungsvermögen ändert, beziehungsweise, daß bei Verwendung eines optisch inaktiven Eiweißkörpers dieser die Fähigkeit erlangt, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen. Um also festzustellen, ob ein Serum ein peptolytisches Ferment enthält, bringt man es zusammen mit einem derartigen Eiweißkörper ins Polarisationsrohr. Zeigt sich dann eine Änderung in der Drehung oder tritt eine solche erst auf, so enthält das Serum ein peptolytisches Ferment.

Solche peptolytische Fermente kommen den einzelnen Körperzellen, in hohem Maße den weißen und roten Blutkörperchen und sogar den Blutplättchen zu. Aus diesem Grunde soll zu allen diesen Versuchen nur ganz haemoglobinfreies Serum benützt werden, eine Vorschrift übrigens, welche die Anwendbarkeit dieser Methode einschränkt, da bekanntlich die Gewinnung eines gänzlich klaren Serums manchmal trotz aller Kautelen nicht gelingen will.

Was die Technik betrifft, so glaube ich allen Anforderungen genügt zu haben; die Schläuche wurden wiederholt geprüft, ebenso wurden die Organbreie, die genau nach Analogie des Placentabreies hergestellt waren, auf das genaueste auf das Fehlen der Biuret- resp. Ninhydrinreaktion kontrolliert. Kontrollen mit dem Serum allein wurden ebenfalls stets angesetzt. In den Tabellen ist jeweils ein Vermerk darüber, ob das Serum ganz haemoglobinfrei war oder etwas haemoglobinhaltig. Der Rohrzucker im Harn wurde nach Invertieren mit HCl durch Titration mit Fehlingscher Lösung bestimmt, der erhaltene Wert mit 0,95 multipliziert.

Zunächst habe ich in einer Reihe von Fällen das Serum normaler Meerschweinchen geprüft und kann die Angaben bestätigen, daß diese Tiere oft schon normaler Weise peptolytische Fermente in ihrem Blute haben (cf. Tabelle I Versuch Nr. 1—7). Die Untersuchung des Serums von Tieren, die verschieden lange vorher mit Pferdeserum injiziert waren, ließ keine deutliche Verstärkung der spaltenden Eigenschaften erkennen (cf. Tabelle I Versuch Nr. 8—16).

Die gleichen Dialysierversuche wurden mit dem Serum von nicht vorbehandelten Kaninchen angestellt. Von 7 Kaninchen war das Serum bei 2 Tieren frei von Fermenten, bei den 5 andern zeigte sich eine Spaltung von verschiedenen Organbreien (cf. Tab. II Versuch Nr. 1—7.

Tabelle I.

No. des Versuchs	Tiergattung	Beschaffenheit des Serums	Art der der Vorbehandlung	Dialysierversuche		
				Serum allein	Gelatine +	+ Pferdefleisch
1	Meerschweinchen	haemoglobinfrei	—	—	++	schwach +
2	„	„	—	—	++	
3	„	„	—	—	schwach +	++
4	„	„	—	—	+	+
5	„	„	—	—	—	? (+)
6	„	„	—	—	+	+
7	„	haemoglobinhaltig	—	+	sehr schwach +	+
8	„	haemoglobinfrei	12 Tage vorher 5 ccm Pf.-S. in der Kälte	?	++	++
9	„	haemoglobinhaltig	10 Tage vorher 3 ccm Pf.-S. überhitzt	—	++	+
10	„	„	„	—	++	—
11	„	haemoglobinfrei	9 Tage vorher 3 ccm Pf.-S. überhitzt	?	++	+
12	„	„	6 Tage vorher 3 ccm Pf.-S. überhitzt	?	+	?
13	„	haemoglobinhaltig	24 Tage vorher 3 ccm Pf.-S. überhitzt	—	schwach +	+
14	„	haemoglobinfrei	20 Tage vorher 1,0 (0,5) ccm Pf.S. überhitzt	—	++	+
15	„	haemoglobinhaltig	24 Tage vorher 3 ccm Pf.-S. überhitzt	—	+	
16	„	„	14 Tage vorher 2 ccm Pf.-S. in Uncard. überhitzt	—	+	+

Pf.-S. = Pferdeserum intraperitoneal.

Tabelle II.

No. des Versuchs	Tiergattung	Beschaffenheit des Serums	Art der Vorbehandlung	Dialysierversuche: Serum allein	+ Pferdefleisch	+ Kalbfleisch	+ Kaninch.-fleisch
1	Kaninch. Nr. 1	haemoglobinfrei	—	—		—	
2	„ Nr. 2	„	—	+	+	+	
3	„ Nr. 3	„	—	—	—	—	
4	„ Nr. 4	fast ganz haemoglobinfrei	—	—	schwach +	schwach +	
5	„ Nr. 5	„	—	-	+	+	
6	„ Nr. 6	etwas trübe	—	—	+	+	+
7	„ Nr. 7	haemoglobinfrei	—	—	+	+	+

Siehe in der Tabelle die Eintragungen wegen eventuell nicht völliger Haemoglobinfreiheit des Serums.)

In einer dritten Serie habe ich das Rohrzuckerspaltungsvermögen an Kaninchen beobachtet. Nachdem ich die Angaben von H. Hohlweg und H. Voit (l. c.), daß Kaninchen subkutan zugeführten Rohrzucker wieder quantitativ im Harn ausscheiden*), bestätigen konnte (cf. Tabelle III Versuch 1), verglich ich die Möglichkeit einer

*) Dies scheint im Gegensatz zu stehen zur Angabe Abderhaldens (l. c.), daß das Invertin schon kurze Zeit nach der Injektion (nach intravenöser Injektion schon nach $^1/_4$ Stunde)

Änderung dieses Verhaltens unter dem Einfluß der Erhitzung und dem einer präparierenden Injektion. In 3 Versuchen zeigte es sich 2 mal (in Übereinstimmung mit Voit), daß überhitzte Kaninchen den subkutan zugeführten Rohrzucker teilweise verbrannten und daher ein Defizit im Harne zeigten (von 5 gr wurden in einem Falle 3,7 g, im andern 3,47 g ausgeschieden). In einem Falle fehlte freilich auch bei einem Wärmeversuche das Spaltungsvermögen (cf. Tabelle III Versuch Nr. 2—4)

Abderhalden (l. c.) hatte durch Zusatz des Serums eines mit Rohrzucker injizierten Tieres zu einer Rohr-

Tabelle III.

Nr. des Versuchs	Tiergattung	Art der Vorbehandlung	g Rohrzucker subkutan	davon im Harn ausgeschieden in 48 h
1	Kaninchen	—	5 g in 50 g Wasser	4,75
2	„	Überhitzung 8 Std. lang Körpertemp. um 2° erhöht	„	3,7
3	„	„	„	3,47
4	„	„	„	4,77
5	„	8 Tage vorher 5 g Rohrzucker in 50 H_2O und 3 Tage vorher 4 g Rohrzucker in 40 H_2O subkutan injiziert	„	2,54
6	„	4 Tage vorher 5 g Rohrzucker in 50 H_2O subkutan injiziert	„	4,11

nachweisbar ist. Eine Erklärung kann wohl darin gefunden werden, daß das Spaltungsvermögen am Anfang wenigstens so gering ist, daß ein deutliches Defizit in der Ausscheidung nicht festzustellen ist.

zuckerlösung eine Spaltung im Polarisationsrohr beobachten können. Ich habe nun analog den Erwärmungsversuchen untersucht, wieviel des injizierten Rohrzuckers bei einem präparierten Tiere im Harne wieder auftritt und ich fand hiebei in einem Falle ein außerordentlich starkes Defizit (von 5 g wurden nur 2,54 g ausgeschieden), in einem andern Falle 4,11 g von 5 g d. h. ein geringeres Defizit, das aber jedenfalls außerhalb der Versuchsfehler liegt. Der Grund für den ziemlich beträchtlichen Unterschied liegt wohl in der Verschiedenheit der Vorbehandlung (cf. Tabelle III Versuch 5 und 6).*)

Das Verhalten der peptolytischen Fermente unter dem Einfluß der Überhitzung bei Kaninchen habe ich, gewissermaßen als Voruntersuchungen für die Eiweißinjektionen an überhitzte Tiere, in zwei Fällen geprüft. In einem Falle blieb das Spaltungsvermögen gleich, im andern dagegen trat eine deutliche, schrittweise zunehmende Steigerung auf. Es handelte sich um ein Kaninchen, dessen Serum anfangs keinerlei eiweißspaltende Eigenschaften zeigte. Nach 2stündigem Aufenthalt im Wärmeschrank, währenddessen sich das Tier von 38,3° auf 41,7° erwärmt hatte, spaltete das Serum Pferdefleisch schwach; nach 8½ Stunden (Temperatur des Tieres 43°) zeigte sich eine deutliche Spaltung von Pferdefleisch, Kalbfleisch und Kaninchenfleisch (cf. Tabelle IV Versuch Nr. 1 und 2).

Es erschien immerhin möglich, daß dies Auftreten von Fermenten nicht eine Folge der Überhitzung, sondern der Blutentnahme d. h. der durch die Anaemisierung

*) H. Hohlweg u. F. Voit (l. c.) haben (bei anderen Zuckerarten), wie aus den Tabellen ersichtlich ist, einigemale zu den Überhitzungsversuchen schon einmal injizierte Tiere verwendet, wodurch die betreffenden Fälle an Beweiskraft einbüßen. Doch sind ihre Angaben auch durch einwandfreie Versuche gestützt.

Tabelle IV.

Nr. des Versuchs	Tiergattung	Beschaffenheit des Serums	Art der Vorbehandlung	Dialysierversuche: Serum allein	+ Pferdefleisch	+ Kalbfleisch	+ Kaninchenfleisch
1	Kaninchen	haemoglobinfrei	—	—	—	—	
	„	„	in 2 Stunden von 38,3 auf 41,7 erhitzt	—	schwach +		
	„	fast ganz haemoglobinfrei	8½ Stunden erhitzt bis auf 43°	—	+	+	+
2	„	haemoglobinfrei	—	—	schwach +	schwach +	
	„	„	in 2 Stunden erhitzt von 38,4 auf über 42°	—	schwach +	schwach —	

angeregten raschen Blutregeneration war. Es wurden deshalb zwei Versuche mit systematischer Anaemisierung vorgenommen. Den Tieren wurde in 4 aufeinander folgenden Tagen je 10 bis 15 ccm Blut entnommen. Diese Versuche führten zu dem Resultate, daß in einem Falle die eiweißspaltenden Fermente gleichblieben, im andern aber ein anfangs deutlich vorhandenes Spaltungsvermögen für Gelatine verschwand.*) Durch diese Versuche scheint mir freilich die aufgeworfene Frage keineswegs definitiv

*) Eine Untersuchung nach einer 4 Wochen langen Pause zeigte, daß das Serum wieder Gelatine spaltete.

entschieden zu sein. Vielleicht war die Anaemisierung eine allzu starke und würden geringere Blutentnahmen doch ein Neuauftreten resp. eine Zunahme an Fermenten erweisen.

Über meine Versuche, artfremdes Eiweiß überhitzten Tieren zu injizieren, habe ich folgendes zu berichten: als Versuchstiere wurden Meerschweinchen benützt, die mit Pferdeserum injiziert wurden. In diesen Experimenten, deren ich ca. 30 angestellt habe, war mit zahlreichen Schwierigkeiten zu kämpfen. Zunächst ging eine ganze Reihe von Meerschweinchen (ca. 10, vielleicht infolge ungenügender Ventilation des Wärmekastens) spontan ein; andere Tiere waren ungeeignet, weil bei ihnen kaum eine Temperaturerhöhung konstatiert werden konnte. Eine andere Schwierigkeit lag darin, daß sich ja über die notwendige Dosis gar nichts voraussagen ließ; ich probierte zwischen 2 und 5 ccm Pferdeserum, meist intraperitoneal, einmal intracardial. In einer Reihe von Fällen blieben die Injektionen erfolglos, in einigen Fällen starben die Tiere, aber unter so uncharakteristischen Symptomen, sodaß sie bei der großen Zahl der spontanen Todesfälle wohl kaum verwertbar sind. Es bleiben aber 2 Fälle übrig, bei denen die Meerschweinchen nach einer intraperitonealen Seruminjektion starben und bei der sofort vorgenommenen Sektion sich eine vollständige Ungerinnbarkeit des Blutes fand (cf. Tabelle V Versuch Nr. 3 und 16). Dieser für den anaphylaktischen Shok bekanntlich charakteristische Zustand, welcher sonst wohl kaum jemals zur Beobachtung kommt (und auch, wie ausdrücklich betont sei, bei den an der bloßen Überhitzung eingegangenen Tieren niemals beobachtet wurde), scheint doch die Annahme, daß die Überhitzung ähnlich einer präparierenden Injektion ein Tier sensibilisieren könne, bis zu einem gewissen Grade zu stützen. Die genannten Mißerfolge beweisen natürlich deshalb nichts gegen diese

Möglichkeit, weil ich ja in der zu injizierenden Dosis ganz im Unsicheren war und dieselbe jedenfalls manchmal ganz falsch gewählt hatte. Die Todesfälle ohne charakteristische Symptome dürfen bei der Inkonstanz derselben natürlich auch nicht dagegen ins Feld geführt werden. Die beiden oben erwähnten Todesfälle mit dem ungerinnbaren Blute scheinen wohl aber doch dazu zu ermutigen, die Versuche in größerem Maßstabe fortzusetzen.

Tabelle V.

Nr. des Versuchs	Datum	Tiergattung	Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Tiere	Behandlung	Bemerkung	Sektion Lunge	Sektion Blut
1	10.1.	Meerschweinchen	—	—	—	5 ccm Pferdeserum intraperitoneal nicht erhitzt	bleibt gesund		
2	10.1.	„	—	—	—	10 ccm Pferdeserum intraperitoneal nicht erhitzt	„		
3	10.1.	„	10^{30}	35,0	38,6	eingesetzt in den Wärmekasten			
			12^{00}	37,0	38,9				
			2^{40}	—	41,4				
			4^{15}	—	42,3				
			5^{00}	—	—	5 ccm Pferdeserum intraperit.			
			6^{00}	—	†			nicht deutlich gebläht	Ungerinnbarkeit ∞
4	11.1.	„	9^{00}	—	38,2	eingesetzt in d. Wärmekasten			
			9^{20}	40,5	—				
			10^{10}	37,0	—				
			10^{30}	—	42,0				
			11^{20}	—	42,0				
			11^{10}	—	—	5 ccm Pferdeserum intraperit.			
			11^{47}	—	41,0				
			11^{55}	—	40,4				
			12^{00}	—	40,1			?	13030 Leukocyten gerinnt
			12^{15}	—	†				

Tabelle V (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Datum	Tiergattung	Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Tiere	Behandlung	Bemerkung	Sektion Lunge	Sektion Blut
5	11.1.	Meerschweinchen	12^{30}	38,0	39,1	in den Wärmekasten gesetzt	Kasten überhitzt, kein Wassermantel		
			2^{30}	—	40,6				
			3^{00}	35,0	40,4	5 ccm Ringerlös. intraperit.		keine Blähung	gerinnt
			6^{50}	—	†				
6	„	„	12^{30}	—	38,4	in den Wärmekasten gesetzt	„		
			2^{30}	—	41,0				
			3^{10}	35,0	40,8	5 ccm Pf.-S. intraperit.			
			3^{25}	35,0	40,1				
			3^{40}	—	39,9				
			3^{55}	—	39,8				
			6^{50}	—	†			„	„
7	13.1.	„	12^{00}	36,0	38,1	in den Wärmekasten gesetzt			
			12^{20}	—	39,0				
			1^{00}	35,0	39,8				
			2^{15}	—	38,8	5 ccm Ringerlös. intraperit.			
			4^{20}	35,0	—				
			5^{50}	—	39,9		bleibt gesund		
8	„	„	12^{00}	36,0	37,9				
			1^{00}	35,0	39,6				
			2^{15}	—	39,4	3 ccm Pf.-S. intraperit.			
			4^{20}	35,0	—				
			5^{50}	—	40,3		bleibt gesund		
9	„	„	12^{00}	36,0	38,3	in den Wärmekasten gesetzt			
			1^{00}	35,0	39,8				
			3^{00}	—	39,5				
			4^{20}	35,0	39,4	3 ccm Pf.-S. intraperit.			
			5^{50}	—	40,2		bleibt gesund		

Tabelle V (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Datum	Tiergattung	Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Tiere	Behandlung	Bemerkung	Sektion Lunge	Sektion Blut
10	14.1.	Meerschweinchen	9^{50}	38,0	38,8	in den Wärmekasten gesetzt			
			11^{15}	—	40,2				
			11^{30}	—	—	5 ccm Pf.-S. intraperit.			
			12^{00}	39,0	—				
			12^{15}	—	40,1				
			7^{00}	38,0	41,0		bleibt gesund		
11	„	„	9^{50}	38,0	38,3	in den Wärmekasten gesetzt			
			11^{15}	—	40,5				
			12^{00}	39,0		3 ccm Pf.-S. intraperit.			
			12^{15}	—	40,5				
			7^{00}	38,0	41,5		bleibt gesund		
12	16.1.	„	9^{20}	38,0	38,3	in den Wärmekasten gesetzt			
			10^{50}	38,0	41,6	3 ccm Pf.-S. intraperit.	matt		
			12^{15}	—	41,6	†	kurz vorher Krämpfe	vielleicht etwas gebläht	gerinnt
13	„	„	12^{45}	—	38,3	in den Wärmekasten gesetzt			
			2^{45}	—	40,0				
			3^{40}	—	39,8				
			4^{20}	—	40,8				
			4^{80}	—	—	3 ccm Ringerlös. intraperit.			
			5^{15}	40,0	—				
			7^{80}	—	39,7		bleibt gesund		
14	„	„	12^{45}	—	37,7	in den Wärmekasten gesetzt			
			2^{15}	—	41,2				
			3^{25}	—	—	3 ccm Pf.-S. intraperit.			
			5^{15}	40,0	—			keine Blähung	gerinnt
			7^{80}	—	43,0	†			

Tabelle V (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Datum	Tiergattung	Zeit	Temperatur Kasten	Temperatur Tier	Behandlung	Bemerkung	Sektion Lunge	Sektion Blut
15	17.1.	Meerschweinchen	10^{30}	37,0	38,4	in den Wärmekasten gesetzt			
			10^{40}	—	—				
			11^{30}	39,0	40,5				
			11^{40}	—	—	5 ccm Ringerlös. intraperit.			
			11^{30}	—	40,0				
			—	—	—	†		?	geronnt
16	„	„	10^{30}	37,0	39,2	in den Wärmekasten gesetzt			
			11^{30}	39,0	41,4				
			11^{40}	—	—	3 ccm Pf.-S. intraperit.			
			12^{30}	—	41,5				Ungerinnbarkeit ∞
			3^{00}	—	42,5				
			3^{40}	39,0	†			?	
17	22.1.	„	9^{20}	37,0	38,3				
			12^{00}	—	39,8				
			12^{15}	—	41,5	2 ccm Pf.-S. intracardial	sofortstarker Opisthotonus; Tier erholt sich wieder; bleibt gesund		

Die mitgeteilten Versuche dürften zu dem Schlusse berechtigen, daß peptolytische und diastatische Fermente außer durch präparierende Injektionen auch durch künstliche Überhitzung und vielleicht auch durch nicht forcierte Aderlässe aktiviert resp. ausgelöst werden können. Starke Anaemisierung kann dagegen zu einem vorübergehenden Verschwinden peptolytischer Fermente führen.

Die weiteren Versuche auf Grund dieser Tatsachen, durch erstmalige Injektion artfremden Eiweißes bei überhitzten Tieren anaphylaxieähnliche Zustände zu erzeugen, haben diese Frage nicht sicher zu beantworten vermocht.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Privatdozenten Dr. Magnus-Alsleben für Überlassung der Arbeit und die gegebenen Anleitungen meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Otto Hofmann, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 15. März 1886 als Sohn des nunmehr verstorbenen Baumeisters Johann Hofmann in Würzburg und wohne zur Zeit in Würzburg.

Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums erwarb ich mir im Juli 1907 das Reifezeugnis am Ludwigsgymnasium zu München.

Hierauf besuchte ich die Universitäten Würzburg neun und München ein Semester.

Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universitat zu Würzburg am 9. Dezember 1912 beendet.

Seit 1. Januar 1913 bin ich in der Medizinischen Klinik zu Würzburg tätig.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Magnus-Alsleben verfaßt.

Würzburg, den 15. April 1913.

Otto Hofmann.